

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FILOZOFSKI FAKULTET  
ODSJEK ZA INFORMACIJSKE I KOMUNIKACIJSKE  
ZNANOSTI

Ak. god. 2015./2016.

Toni Perko

**NADZOR UPRAVLJANJA DOKUMENTACIJOM U  
FARMACEUTSKIM TVRTKAMA**

Diplomski rad

Mentor: doc. dr. sc. Arian Rajh

Zagreb, veljača 2016.

## SADRŽAJ

<b>1. Uvod .....</b>	<b>3</b>
<b>2. Regulacija lijekova u Republici Hrvatskoj.....</b>	<b>5</b>
2.1. Zakoni.....	5
2.2. Pravilnici.....	6
<b>3. Upravljanje kvalitetom u industriji i agencijama.....</b>	<b>9</b>
3.1. ISO 17025:2007.....	10
3.1.1. Upravljanje dokumentima sustava kakvoće.....	11
3.1.2. Upravljanje zapisima sustava kakvoće .....	13
3.2. Dobra praksa (GxP).....	15
3.2.1 Dobra proizvođačka praksa (GMP) .....	16
<b>4. Upravljanje gradivom .....</b>	<b>19</b>
4.1. NeeS .....	20
4.2. eCTD.....	21
4.3. Rokovi čuvanja .....	23
<b>5. Mjerodavna tijela za lijekove.....</b>	<b>25</b>
5.1. FDA .....	26
5.2. EMA – Europska agencija za lijekove .....	28
5.3. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode.....	30
<b>6. Poslovi u dokumentaciji u farmaceutskoj industriji .....</b>	<b>33</b>
<b>7. Zaključak.....</b>	<b>36</b>
<b>LITERATURA .....</b>	<b>41</b>

## 1. Uvod

Upravljanje dokumentacijom predstavlja ključni proces dobrog poslovanja pojedine institucije ili pravne osobe. Pravilnim upravljanjem dokumentacijom osiguravamo da ona i u budućnosti bude lako dostupna ako nam zatreba. Farmaceutske tvrtke, koje će biti primarni fokus ovog rada, od ključne su važnosti u zdravstvenoj sferi i podliježu različitim kontrolama da bi se osigurala kvaliteta njihovih proizvoda, zaštitili potrošači te, na kraju, da bi se poštovale zakonske obveze.

U radu ćemo se osvrnuti na zakonske rokove čuvanja zapisa u Republici Hrvatskoj te će tako biti predstavljeni rokovi čuvanja dokumentacije o lijeku u HALMED-u. Zakonski rokovi čuvanja mogu biti dobar pokazatelj činjenice koliku važnost države pridaju određenoj vrsti dokumentacije. Možemo smatrati da što se duže dokumentacija mora čuvati, njezina je važnost veća. Očekivano je da će se dokumentacija o lijeku u većini slučajeva morati trajno čuvati, kako zbog znanstvenih razloga, tako i zbog osiguranja sigurnosti ljudi čije zdravlje ovisi o lijekovima koji su odobreni za ljudsku upotrebu.

Ovim radom istražiti će se postupci stvaranja i upravljanja dokumentacijom koje farmaceutske tvrtke moraju provoditi ako žele poslovati u skladu s normama i dobrim praksama koje su na snazi u farmaceutskoj industriji. Dio rada bit će posvećen ISO 17025:2007 normi za opće zahtjeve za osposobljenost ispitnih i umjernih laboratorija. Naglasak u analizi ove norme bit će stavljen na njezine dijelove koji se odnose na upravljanje dokumentima i zapisima, ali svi će dijelovi normi biti ukratko predstavljeni.

Nadalje, rad će predstaviti vodiče za dobru praksu koji se upotrebljavaju u farmaceutskoj industriji te će tako biti predstavljene dobra praksa za upravljanje kliničkim podacima (GCDMP), dobra klinička praksa (GCP), dobra laboratorijska praksa (GLP), dobra farmakovigilancijska praksa (GVP) te dobra proizvođačka praksa (GMP).

Dobra proizvođačka praksa bit će detaljno analizirana zbog činjenice da regulatorne agencije obraćaju veliku pažnju na to pridržavaju li se farmaceutske tvrtke smjernica koje su izložene u ovom dokumentu. Također, posebna će pažnja biti posvećena analizi dobre dokumentacijske prakse koje se nalazi unutar dobre proizvođačke prakse.

Razlog za analizu dobre proizvođačke prakse je taj što se u njoj pružaju smjernice kojih bi se farmaceutska industrija trebala pridržavati. Pridržavanje tih smjernica kontroliraju državne regulatorne agencije koje provode farmakovigilancijske postupke. U radu će biti predstavljene

tri državne agencije koje su članice PIC/S-a, udruženja inspekcijskih agencija čiji je cilj implementacija i održavanje dobre proizvođačke prakse i sustava kvalitete u različitim inspekcijskim tijelima diljem svijeta u području medicinskih proizvoda. Tri agencije čiji će djelokrug biti predstavljen u radu su američka Agencija za hranu i lijekove (FDA), Europska agencija za lijekova (EMA) te Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). U radu će naglasak biti stavljen na FDA zbog njihove duge tradicije i iznimne strogosti u nadzoru farmaceutskih tvrtki. U pregledu FDA-ovih praksi bit će predstavljen njihov način predaje dokumentacije u elektroničkom obliku eCTD te koji su njegovi zahtjevi i prednosti.

Također, u radu će biti pružena kraća analiza tržišta poslova i pokušat će se utvrditi postoji li u Republici Hrvatskoj i SAD-u potreba za stručnjacima koji su osposobljeni za upravljanje dokumentacijom u farmaceutskoj industriji. Očekuje se da će tržištu rada biti potrebni osposobljeni stručnjaci za upravljanje dokumentacijom, posebice kada se u obzir uzme činjenica kolika se količina dokumentacije mora proizvesti samo da bi se dobilo odobrenje za stavljanje jednog lijeka u promet, ali i činjenica da je farmaceutska industrija jedna od najstrože reguliranih industrija na svijetu.

## 2. Regulacija lijekova u Republici Hrvatskoj

### 2.1. Zakoni

U Republici Hrvatskoj na snazi su dva zakona važna za medicinske proizvode:

1. Zakon o lijekovima (Narodne novine, br. 76/13.)
  - Zakon o izmjeni Zakona o lijekovima (Narodne novine, br. 90/14.)
2. Zakon o medicinskim proizvodima (Narodne novine, br. 76/13.)

Opće odredbe Zakona o medicinskim proizvodima (NN, br. 76/13.) govore da se radi „osiguranja kakvoće, sigurnosti i izvedbenih mogućnosti medicinskih proizvoda kao proizvoda od posebnog značenja za zdravstvenu zaštitu ljudi utvrđuju zahtjevi za medicinske proizvode, klinička ispitivanja medicinskih proizvoda, upis u očevidnik proizvođača medicinskih proizvoda, ocjenjivanje sukladnosti i oznaka »CE«, tijela za ocjenjivanje sukladnosti, upis u očevidnik, promet, oglašavanje, vigilancija i nadzor nad medicinskim proizvodima“.

Zakonom o lijekovima i Zakonom o medicinskim proizvodima definirani su pojmovi koji se odnose na cjelokupnu sferu lijekova i medicinskih proizvoda od proizvodnje do farmakovigilancije i vigilancije medicinskog proizvoda.

Važni stavci ovih zakona oni su koji se odnose na farmakovigilanciju, odnosno skup aktivnosti vezanih uz otkrivanje, procjenu, razumijevanje, prevenciju i postupanje u slučaju nuspojava lijekova, kao i novih saznanja o škodljivosti primjene lijekova.<sup>1</sup>

Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode pravna je osoba s javnim ovlastima osnovana Zakonom o lijekovima i medicinskim proizvodima, a njezin se djelokrug u području lijekova i medicinskih proizvoda utvrđuje ovim Zakonom.

Same ovlasti i zadaće HALMED-a bit će obrađene niže u ovom radu, ali važno je napomenuti da je ova Agencija zadužena za nadzor gotovo cjelokupnog poslovanja farmaceutske tvrtke te da je odgovorna za izdavanje dozvola za stavljanje pojedinog lijeka u promet u Republici Hrvatskoj.

---

<sup>1</sup> Genera.hr. *Farmakovigilancija*. 14.01.2016.

URL:<http://www.genera.hr/hr/1/farmakovigilancija/#.Vq4QZMc--Vk>

## 2.2. Pravilnici

U Republici Hrvatskoj na snazi su sljedeći pravilnici koji se odnose na farmaceutsku industriju i same farmaceutske tvrtke:

1. Pravilnik o davanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet (Narodne novine, br. 83/13.)
2. Pravilnik o farmakovigilanciji (Narodne novine, br. 83/13.)
3. Pravilnik o uvjetima za davanje proizvodne dozvole, zahtjevima dobre proizvođačke prakse te potvrdi o provođenju dobre proizvođačke prakse za lijekove (Narodne novine, br. 83/13.)
4. Pravilnik o uvjetima i načinu utvrđivanja zahtjeva dobre proizvođačke prakse i dobre prakse u prometu na veliko djelatnih tvari te o postupku upisa u očevidnik proizvođača, uvoznika i veleprodaja djelatnih tvari i davanju potvrde o provođenju dobre proizvođačke prakse (Narodne novine, br. 83/13.)
5. Pravilnik o dobroj praksi u prometu lijekova, davanju dozvola za promet na veliko lijekovima, davanju dozvola za posredovanje lijekovima i davanju potvrde o dobroj praksi u prometu lijekovima na veliko (Narodne novine, br. 83/13.)
6. Pravilnik o mjerilima za razvrstavanje lijekova te o propisivanju i izdavanju lijekova na recept (Narodne novine, br. 83/13.)
7. Pravilnik o bitnim zahtjevima, razvrstavanju, upisu proizvođača u očevidnik proizvođača, upisu medicinskih proizvoda u očevidnik medicinskih proizvoda te ocjenjivanju sukladnosti medicinskih proizvoda (Narodne novine, br. 84/13.)
8. Pravilnik o posebnim zahtjevima za medicinske proizvode izrađene od neživog životinjskog tkiva (Narodne novine, br. 83/13.)
9. Pravilnik o praćenju štetnih događaja vezano uz medicinske proizvode (Narodne novine, br. 125/13.)
10. Pravilnik o dobroj praksi u prometu na veliko medicinskim proizvodima i uvjetima za upis u očevidnik veleprodaja medicinskih proizvoda (Narodne novine, br. 125/13.)
11. Pravilnik o uvjetima za obavljanje prometa na malo i davanje dozvole specijaliziranim prodavaonicama za promet na malo medicinskim proizvodima (Narodne novine, br. 133/13.)
12. Pravilnik o provjeri kakvoće lijeka (Narodne novine, br. 60/14.)

13. Pravilnik o uvjetima za davanje dozvole specijaliziranim prodavaonicama za promet na malo lijekovima (Narodne novine, br. 122/14.)
14. Pravilnik o obustavi stavljanja lijeka u promet i povlačenju lijeka iz prometa (Narodne novine, br. 122/14.)
15. Pravilnik o vrsti podataka i načinu izrade izvješća o potrošnji lijekova (Narodne novine, br. 122/14.)
16. Pravilnik o davanju odobrenja za paralelni uvoz lijeka (Narodne novine, br. 122/14.)
17. Pravilnik o kliničkim ispitivanjima lijekova i dobroj kliničkoj praksi (Narodne novine, br. 25/15.)
18. Pravilnik o posebnim uvjetima za stavljanje gotovog lijeka u promet u Republici Hrvatskoj koji ima odobrenje za stavljanje u promet u državama Europske unije (Narodne novine, br. 10/08.)
19. Pravilnik o načinu oglašavanja o lijekovima (Narodne novine, br. 43/15.)
20. Pravilnik o stavljanju u promet te o označavanju i oglašavanju tradicionalnih biljnih lijekova (Narodne novine, br. 89/10.)
21. Pravilnik o dobroj laboratorijskoj praksi (Narodne novine, br. 73/12.)

Već pri samom pogledu na broj pravilnika na snazi koji na ovaj ili onaj način obuhvaćaju rad HALMED-a jasno je da je farmaceutska industrija visoko regulirana. Uzmemo li u obzir dokumentaciju koju moraju voditi svaki ispitni i umjerni laboratorij, svaka institucija koja zadovoljava ISO međunarodnu normu 17025:2007 te svaka institucija i organizacija koja prati dobru proizvođačku praksu u proizvodnji lijekova, postaje očito da će se u industriji generirati ogromne količine dokumentacije koje će biti potrebno izlučiti i čuvati po predviđenim rokovima čuvanja.

Pravilnik o davanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet propisuje da se sva dokumentacija o lijeku mora dostaviti Agenciji u obliku Zajedničkog tehničkog dokumenta koji je u skladu s uputama Europske komisije. Struktura dokumenta jasno je određena i sastoji se od sljedećih modula: administrativni podaci i informacije o lijeku, sažeci dokumentacije, kakvoća, izvješća o ne-kliničkim ispitivanjima te izvješća o kliničkim ispitivanjima. U pravilniku se također navodi da zajednički dokument mora biti sastavljen u elektroničkom obliku i da se takav mora dostaviti Agenciji: „Dokumentacija o lijeku u elektroničkom obliku dostavlja se Agenciji u elektroničkom obliku CTD-a s naprednim mogućnostima pretraživanja i pregleda kroz dokumentaciju o lijeku (u daljnjem tekstu:

eCTD oblik) ili u privremenom elektroničkom obliku CTD-a bez naprednih mogućnosti pretraživanja i pregleda kroz dokumentaciju o lijeku (u daljnjem tekstu: NeeS oblik)“.<sup>2</sup>

Nadalje, u pravilniku se navodi opširna količina dokumentacije koju Agencija mora dostaviti i pregledati prije stavljanja lijeka u promet u Republici Hrvatskoj. Iz samog pravilnika jasno je da svu dokumentaciju priprema podnositelj zahtjeva, farmaceutska tvrtka. Prije odobravanja lijek mora proći dug put i nebrojene kontrole i testiranja.

Pravilnikom o farmakovigilanciji „utvrđuju se zahtjevi, postupci i način djelovanja zdravstvenih radnika, podnositelja zahtjeva za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet (u daljnjem tekstu: podnositelj zahtjeva), nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (u daljnjem tekstu: nositelj odobrenja), nositelja odobrenja za paralelni uvoz, uvoznika, veleprodaja, naručitelja kliničkog ispitivanja ili predstavnika naručitelja kliničkog ispitivanja i Agencije za lijekove i medicinske proizvode (u daljnjem tekstu: Agencija) u području farmakovigilancije, a u svrhu sigurne primjene lijeka“.<sup>3</sup> Ovaj pravilnik određuje da je nužno postojanje lokalne odgovorne osobe koja predstavlja nositelja odobrenja za proizvodnju lijeka te koja je Agenciji dostupna 24 sata dnevno i vodi farmakovigilancijski sustav pojedine organizacije. U pravilniku se također navodi da je ta odgovorna osoba zadužena za dostavljanje sljedećih sigurnosnih dokumenata Agenciji: Sigurnosno izvješće o pojedinačnom slučaju, Periodičko izvješće o neškodljivosti lijeka, Plan upravljanja rizikom i pripadajuće dodatne mjere minimizacije rizika, Izvješće o neškodljivosti lijeka u razvoju te Komunikacija prema zdravstvenim radnicima.

Pravilnikom o bitnim zahtjevima, razvrstavanju, upisu proizvođača u očevidnik proizvođača, upisu medicinskih proizvoda u očevidnik medicinskih proizvoda i ocjenjivanju sukladnosti medicinskih proizvoda utvrđuju se bitni zahtjevi za medicinske proizvode, uvjeti i pravila razvrstavanja medicinskih proizvoda i *in vitro* dijagnostičkih medicinskih proizvoda, način upisa i dokumentacija za upis proizvođača u očevidnik proizvođača. Njime se također utvrđuje i način upisa te dokumentacija za upis medicinskog proizvoda u očevidnik medicinskih proizvoda, sadržaj i način podnošenja obavijesti o stavljanju medicinskog proizvoda u promet te ocjenjivanje sukladnosti, sadržaj izjave o

---

<sup>2</sup> Pravilnik o davanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet (Narodne novine, br. 83/13.)

<sup>3</sup> Pravilnik o farmakovigilanciji (Narodne novine, br. 83/13.)



sukladnosti i oznaka »CE«.<sup>4</sup> Ovim pravilnikom propisano je da svaki proizvođač medicinskih proizvoda koji obavlja djelatnost u Republici Hrvatskoj mora biti upisan u očevidnik proizvođača medicinskih proizvoda tako da najkasnije 15 dana od početka obavljanja djelatnosti podnese zahtjev za upisom u očevidnik Hrvatskoj agenciji za lijekove i medicinske proizvode. Samim pravilnikom definirana je i dokumentacija koja mora biti dostavljena Agenciji prije upisa proizvođača i medicinskih proizvoda u pripadajuće očevidnike.

Analizom gore navedenih i preostalih pravilnika koji su na snazi u Republici Hrvatskoj postaje jasno da je za odobrenje i stavljanje lijeka u promet u Republici Hrvatskoj potrebno proizvesti ogromne količine dokumentacije o lijeku, kvaliteti, kontroli, postupcima proizvodnje i nabave te tu dokumentaciju dostaviti na pregled Agenciji za lijekove i medicinske proizvode. Industrija lijekova izuzetno je kvalitetno regulirana te je praćenje dokumentacije izvedeno veoma detaljno da bi se jamčila sigurnost svih proizvoda namijenjenih za ljudsku upotrebu na tržištu. Valja napomenuti da o regulaciji i sigurnosti lijekova ovisi zdravlje stanovništva, kao i da je prije pisanja ovog rada bilo očekivano da će biti potrebno proizvesti velike količine dokumentacije koja će se morati uredno čuvati da bi se u svakom trenutku mogla odrediti moguća odgovornost.

### 3. Upravljanje kvalitetom u industriji i agencijama

U farmaceutskoj industriji velika pažnja pridaje se upravljanju kvalitetom lijekova i poslovanja farmaceutskih tvrtki. Dva globalno najvažnija dokumenta koja se tiču upravljanja kvalitetom jesu norma ISO 17025:2007 i dobra proizvođačka praksa (GMP) kao najvažnija od dobrih praksi u farmaceutskoj industriji. U ovom dijelu rada pružit će se pregled ova dva sustava smjernica, ali i pregled ostalih dobrih praksi u farmaceutskoj industriji.

---

<sup>4</sup> Pravilnik o bitnim zahtjevima, razvrstavanju, upisu proizvođača u očevidnik proizvođača, upisu medicinskih proizvoda u očevidnik medicinskih proizvoda te ocjenjivanju sukladnosti medicinskih proizvoda (Narodne novine, br. 84/13.)

### 3.1. ISO 17025:2007

ISO norma 17025:2007, *'Opći zahtjevi za osposobljenost ispitnih i umjernih laboratorija'*, norma je koja se odnosi na laboratorije te „utvrđuje opće zahtjeve za osposobljenost za provedbu ispitivanja i umjeravanja, uključujući i uzorkovanje, a primjenjiva je na sve organizacije koje provode ispitivanja i umjeravanja bez obzira na vrste ispitivanja i umjeravanja, veličinu organizacije i opseg ispitivanja i umjeravanja“.<sup>5</sup>

Opseg ISO norme 17025:2007 obuhvaća čitavo poslovanje institucije koja je primjenjuje, od vođenja poslovanja, dobivanja i davanja ugovora do uvjeta u laboratoriju.

ISO 17025:2007 sastoji se od sedam poglavlja, od kojih su dva poglavlja glavna i važna za certifikaciju institucije po toj normi. Nakon utvrđivanja djelokruga norme te definiranja pojmova dolazimo do prvog od dva glavna poglavlja norme: zahtjeva za upravljanjem.

U ovom dijelu norme jasno su definirane sve obveze laboratorija koje se dotiču vođenja poslovanja te je svaki dio poslovnog procesa razjašnjen i daju se jasne smjernice za upravljanje. Tako su definirani pojmovi koji se odnose na organizaciju strukture poslovanja, sustav upravljanja i kontrolu dokumenata u laboratoriju. Također, dane su jasne smjernice za pregled zahtjeva, ponuda i ugovora koji se tiču laboratorija, podugovaranja testova i kalibracija, nabave usluga i materijala te smjernice za uslugu prema naručitelju i prigovore. Nadalje, ISO 17025:2007 daje smjernice za kontrolu testova i kalibracija koje nisu izvedene u skladu s ugovorom te se dotiče kontrole zapisa, ali i raznih preventivnih i korektivnih mjera koje moraju biti implementirane u laboratoriju.

U drugom glavnom poglavlju – tehničkim zahtjevima – ISO 17025:2007 nudi smjernice koje se odnose na glavnu djelatnost laboratorija, testiranje i kalibraciju. Ovaj dio norme opsežniji je od dijela koji se odnosi na upravljanje te se u njemu iznose smjernice za osoblje koje je zaposleno u laboratoriju, uvjete smještaja laboratorija, ali i za odabir metoda testiranja i kalibracije. Također, norma nudi smjernice koje se odnose na opremu koja će biti korištena u laboratoriju te postupke koji se moraju primijeniti da bi se osigurala mogućnost praćenja dobivenih podataka. Nadalje, velika je pažnja pridana izgledu i formatiranju izvještaja o dobivenim rezultatima, ali i kontroli kvalitete rada u laboratoriju.

---

<sup>5</sup> Svijet kvalitete. HRN EN ISO/IEC 17025:2007. 12.01.2016. URL: <http://www.svijet-kvalitete.com/index.php/norme-za-akreditaciju/iso-iec-17025>

Međutim, za ovaj rad najvažnije će biti poglavlje 4.3 – *Upravljanje dokumentima* – i poglavlje 4.13. – *Upravljanje zapisima*.

U nastavku rada pružit će se pregled navedenih poglavlja te će se ona analizirati.

### 3.1.1. Upravljanje dokumentima sustava kakvoće

ISO 17025:2007 navodi da institucije koje tu normu primjenjuju moraju „ustanoviti i održavati postupke kojima će kontrolirati sve dokumente koji čine dio njihovog sustava upravljanja (nastalih interno ili iz vanjskih izvora), poput regulativa, standarda, ostale normativne dokumentacije, testnih i/ili kalibracijskih metoda, uključujući i crteže, softver, specifikacije, upute i priručnike”. Sukladno tome, svaki laboratorij koji ima akreditaciju po normi ISO 17025:2007 trebao bi se pridržavati sljedećih smjernica:<sup>6</sup>

- Sve dokumente izdane osoblju laboratorija kao dijelu sustava upravljanjem pregledat će i odobriti ovlašteno osoblje prije samog izdavanja. Master popis ili jednaka procedura kontrole dokumenata, koja identificira trenutno stanje promjena i distribucije dokumenata u sustavu upravljanja, bit će uspostavljena i lako dostupna da bi se spriječilo korištenje krivih i/ili zastarjelih dokumenata.
- Usvojene procedure osigurat će:
  - da su odobrena izdanja prikladnih dokumenata dostupna na svim lokacijama gdje se provode postupci ključni za efektivno poslovanje laboratorija;
  - da se dokumenti redovito pregledavaju i, po potrebi, revidiraju da bi se osigurala njihova stalna prikladnost i usklađenost sa primjenjivim zahtjevima;
  - da se svi krivi ili zastarjeli dokumenti odmah maknu sa svih točaka gdje se upotrebljavaju ili da se osigura da ih se ne upotrebljava kako nije namijenjeno;

---

<sup>6</sup> ISO 17025:2007 - General requirements for the competence of testing and calibration laboratories

- da se svi dokumenti koji se čuvaju iz pravnih razloga ili iz razloga očuvanja znanja prikladno označe.
- Dokumenti koje laboratorij izda za upravljanje sustavom bit će jedinstveno označeni. Te oznake uključivat će datum izdavanja i/ili promjene, numeraciju stranica, ukupan broj stranica ili oznaku koja će odrediti kraj dokumenta, te instituciju/e koja je dokument izdala.

Gore navedene smjernice odnose se na upravljanje dokumentacijom unutar institucija koje primjenjuju ISO normu 17025:2007 te je iz njih jasno da se upravljanju dokumentacijom pridaje velika važnost. Naglasak se stavlja na upotrebu samo onih dokumenata ili smjernica za rad koje je odobrilo ovlašteno osoblje i pomno se prati njihova upotreba. Nadalje, u dijelu ISO norme pod naslovom *Upravljanje dokumentima* navode se sljedeće smjernice koje su ključne za izmjene u dokumentima:<sup>7</sup>

- Promjene na dokumentima pregledat će i odobriti ista uloga koja je obavila i prvotni pregled osim ako je posebno naglašeno drugačije. Osoblje određeno za ovu ulogu imat će pristup svim važnih pozadinskim informacijama na kojima će temeljiti svoj pregled i odobravanje.
- Gdje je izvedivo, izmijenjeni ili novi tekst bit će označen u dokumentu ili prikladnim priložima.
- Ako laboratorijski sustav upravljanja dokumentima dozvoljava ručnu izmjenu dokumenata dok se dokument ponovno ne izda, postupci i ovlasti za takve izmjene bit će jasno određeni. Izmjene i dopune bit će jasno označene, parafirane i datirane. Izmijenjena verzija dokumenta bit će izdana čim to bude izvedivo.
- Uspostavit će se postupci kojima će se opisati kako se rade i kontroliraju izmjene na dokumentima koji se nalaze u računalnom sustavu.

Iz ovih smjernica vidljivo je da se, uz pažnju koja se pridaje nastanku i distribuciji dokumenta, pažnja pridaje i izmjeni dokumenata koji su već u upotrebi u laboratoriju. Sami postupci izmjene dokumenata moraju biti jasno definirani te je u svakom trenutku potrebno znati tko je, kada, zašto i kako točno izmijenio dokument.

---

<sup>7</sup> ISO 17025:2007 - General requirements for the competence of testing and calibration laboratories

### 3.1.2. Upravljanje zapisima sustava kakvoće

Drugo važno poglavlje ISO norme 17025 ono je koje se odnosi na upravljanje zapisima. Arhivska struka razlikuje dokumente i zapise. Zapisi u arhivskoj struci su dokumenti koji se više ne mogu mijenjati i koji se čuvaju u stanju u kojem jesu. ISO 17025 definira zapise na način svojstven osiguranju kvalitete u laboratorijima te razlikuje dvije vrste zapisa. Zapisi o kvaliteti oni su koji uključuju izvješća internih revizija te provjera poslovanja kao i zapise o korektivnim i preventivnim mjerama koje su poduzete. Tehnički zapisi oni su koji sadrže izvorna zapažanja, izvedene podatke, dovoljno podataka za uspostavu revizijskog traga, zapise o kalibraciji, zapise o zaposlenicima te kopiju svakog testnog izvješća. Tehnički zapisi zapravo su akumulacija podataka te mogu sadržavati mnoštvo različitih oblika dokumentacije koja je proizvedena za vrijeme testiranja ili kalibracije. Važno je napomenuti da ISO 17025 ne određuje medij zapisa te se tako navodi da zapisi mogu biti čuvani u bilo kojem obliku, bilo to u tiskanom ili elektroničkom obliku. ISO 17025 nudi sljedeće smjernice za institucije koje navedenu normu primjenjuju:<sup>8</sup>

- Laboratorij će uspostaviti i održavati postupke za identifikaciju, prikupljanje, indeksiranje, pristup, podnošenje, pohranu, održavanje i zbrinjavanje zapisa o kvaliteti i tehničkih zapisa. Zapisi o kvaliteti sadržavat će izvješća svih internih revizija, kao i zapise o korektivnim i preventivnim postupcima.
- Svi zapisi bit će čitljivi i pohranjeni na takav način da su lako dostupni u postrojenjima koja će pružiti prikladne uvjete da bi se spriječila šteta ili propadanje, kao i gubitak.
- Svi zapisi čuvat će se na sigurnom i bit će povjerljivi.
- Laboratorij će imati postupke kojima će štititi i sigurnosno pohraniti te spriječiti neovlašten pristup i promjenu zapisa koji se čuvaju elektronski.

Norma također spominje i čuvanje zapisa tehničke prirode:

- Laboratorij će određeno vrijeme čuvati zapise o prvotnim opažanjima te izvedenim podacima, dovoljno podataka da bi se uspostavio revizorski trag, zapise o kalibraciji i osoblju, kao i kopiju testnog izvješća ili certifikata o kalibraciji koji je izdan.

---

<sup>8</sup> ISO 17025:2007 - General requirements for the competence of testing and calibration laboratories

Zapisi za svaki test ili kalibraciju sadržavat će dovoljno podataka da olakšaju, ako je moguće, identifikaciju faktora koji utječu na nesigurnost da bi omogućili ponavljanje testa ili kalibracije pod uvjetima koji su najbliži mogući prvotnima. Zapisi će sadržavati identitet osoblja zaduženog za uzorkovanje, izvođenje svakog testa i/ili kalibracije i provjeru rezultata.

- Zapažanja, podaci i proračuni bit će zapisani svaki puta kada se dogode i bit će povezivi s pojedinom zadaćom.
- Kada se pogreške u zapisima pojave, one neće biti obrisane ili učinjena nečitljivima, već će biti prekrižene, a ispravne će se vrijednosti upisati odmah pored njih. Sve takve izmjene potpisat će ili parafirati osoba koja radi izmjene. U slučaju zapisa koji se čuvaju elektronski poduzet će se odgovarajuće mjere da bi se spriječio gubitak ili izmjena prvobitnih podataka.

ISO 17025:2007 daje jasne smjernice kada se radi o čuvanju zapisa. Jasno je da su to samo smjernice te da će svaki laboratorij uvesti svoje procedure da bi osigurao primjenu norme i akreditaciju. Međutim, analizom ovih smjernica može se utvrditi da je upravljanje dokumentacijom u medicinskim laboratorijima važna stavka i da se vjerodostojnosti zapisa i podataka koji se nalaze u tim zapisima pridaje velika važnost.

### 3.2. Dobra praksa (GxP)

Dobre prakse dokumenti su koji sadrže smjernice za obavljanje neke djelatnosti. Takvi se dokumenti upotrebljavaju, između ostalog, i u farmaceutskoj industriji i industriji hrane. Najčešće korištene smjernice za dobru praksu u farmaceutskoj industriji su sljedeće: dobra praksa za upravljanje kliničkim podacima (GCDMP), dobra klinička praksa (GCP), dobra laboratorijska praksa (GLP), dobra farmakovigilancijska praksa (GVP) te dobra proizvođačka praksa (GMP).

Dobra praksa za upravljanje kliničkim podacima sadrži smjernice za upravljanje podacima koji su stvoreni za vrijeme kliničkih ispitivanja. Ove smjernice osiguravaju da svi podaci budu u skladu s najboljom poslovnom praksom i regulatornim zahtjevima. Ovaj set smjernica, koje su sukladne FDA-ovim zahtjevima, navodi da svi podaci koji se odnose na klinička ispitivanja moraju nastati ili se moraju konvertirati u digitalni oblik u svrhu analize i predaje regulatornim tijelima.

Dobra klinička praksa dokument je koji sadrži jasne smjernice za provođenje kliničkih ispitivanja. Cilj je ovih smjernica osigurati etičnost svih ispitivanja i zaštitu ljudi koji sudjeluju u ispitivanjima. Kada se radi o istraživanju za novi lijek, GCP osigurava da istražitelji imaju alate kojima mogu osigurati zaštitu ljudi u istraživanju, ali i za prikupljanje kvalitetnih podataka o istraživanju.<sup>9</sup>

Dobra laboratorijska praksa nudi smjernice za sustav za osiguranje kvalitete u laboratorijskim ispitivanjima. Implementacijom GLP-a laboratoriji osiguravaju ujednačenost, konzistentnost, pouzdanost, ponovljivost, kvalitetu i integritet ne-kliničkih ispitivanja. GLP nudi sustav koji se upotrebljava za planiranje i obavljanje ispitivanja u laboratorijima. Važno je napomenuti da FDA ima pravila i zahtjeve koji se oslanjaju na GLP te da u nekim slučajevima može odbiti prijavu novog lijeka ako istraživanje nije obavljeno pod okriljem GLP-a.<sup>10</sup>

Dobra farmakovigilancijska praksa dokument je koji sadrži set mjera koje bi trebale olakšati rad agencija za farmakovigilanciju u Europi. GVP se odnosi na institucije koje imaju

---

<sup>9</sup> Verma K. *Base of a Research: Good Clinical Practice in Clinical Trials*. J Clinical Trials 3: 128. 08.02.2016 doi:10.4172/2167-0870.1000128

<sup>10</sup> OECD. *Good Laboratory Practice (GLP)*. 08.02.2106. URL: <http://www.oecd.org/env/ehs/testing/goodlaboratorypracticeglp.htm>

odobrenje za stavljanje lijeka u promet, Europsku agenciju za lijekova i državna regulatorna tijela za lijekove u članicama Europske unije.<sup>11</sup>

### 3.2.1 Dobra proizvođačka praksa (GMP)

GMP (Good Manufacturing Practice) ili dobra proizvođačka praksa set je smjernica namijenjenih uniformiranosti rada u farmaceutskoj industriji. U svijetu je trenutno na snazi nekoliko verzija GMP-a te se one mogu razlikovati od države do države da bi se prilagodile lokalnom zakonodavstvu. Trenutno su najkorištenije FDA<sup>12</sup>-ova inačica (Sjedinjene Američke Države), WHO<sup>13</sup>-ova inačica (100 svjetskih zemalja) i GMP-ova inačica koja je na snazi u zemljama Europske unije.<sup>14</sup>

Smjernice u ovim dokumentima predstavljaju minimalne zahtjeve koje institucija mora zadovoljiti da bi se njezin farmaceutski ili prehrambeni proizvod smatrao visokokvalitetnim i da ne bi predstavljao nikakav rizik za potrošača ili javnost.

Smjernice GMP-a odnose se na proizvodnju, testiranje i osiguranje kvalitete da bi se osigurala sigurnost hrane ili lijeka za ljudsku upotrebu.

Unutar dokumenta GMP, koji sadrži opće smjernice za svako područje rada u instituciji, nalaze se i smjernice za upravljanje dokumentacijom. Taj dio dokumenta čine smjernice GDP (Good Documentation Practice) ili dobra dokumentacijska praksa koje nude više informacija od ISO norme 17025:2007 predstavljene u prethodnom dijelu ovog rada. Iako ni GMP ni GDP nisu zakonska obveza, agencije koje obavljaju inspekciju u farmaceutskoj tvrtki provjeravaju pridržava li ih se institucija te zapisuju komentare i opaske ako primijete da ih se ne pridržava u potpunosti. U Republici Hrvatskoj na snazi je „Pravilnik o dobroj proizvođačkoj praksi“ kojim se propisuju zahtjevi dobre proizvođačke prakse koje moraju primjenjivati proizvođači

---

<sup>11</sup>EMA. *Good pharmacovigilance practice*. 08.02.2026 URL: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000345.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp)

<sup>12</sup> Food and Drug Administration agency – Američka regulatorna agencija za hranu i medicinske proizvode

<sup>13</sup> World Health Organization

<sup>14</sup> Pharmaceutical Press. *Rules and Guidance for Pharmaceutical Manufacturers and Distributors - Edition: 2007* 16.01.2016. URL: <http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/37170.pdf>



gotovih lijekova namijenjenih za stavljanje u promet u Republici Hrvatskoj, kao i lijekova namijenjenih kliničkom ispitivanju u Republici Hrvatskoj.<sup>15</sup>

GDP tvrdi da je „dobra dokumentacija esencijalni dio sustava osiguranja kvalitete i da je ključna za poslovanje u skladu sa zahtjevima GMP-a (Dobrom proizvođačkom praksom)“.<sup>16</sup> Nadalje, navodi se da dokumentacija može postojati u mnogo različitih oblika, uključujući papirnatu mediju i fotografski materijal. Glavni cilj sustava za dokumentaciju koji se upotrebljava jest uspostaviti, kontrolirati, nadgledati i zabilježiti sve aktivnosti koje direktno ili indirektno utječu na sve aspekte kvalitete medicinskih proizvoda.

GMP kao obavezu dokumentaciju navodi:

- master datoteku: dokument koji objašnjava sve proizvođačeve aktivnosti vezane za GMP;
- specifikacije: detaljno opisuju zahtjeve s kojima proizvod, ali i upotrijebljeni materijal ili materijal dobiven tijekom proizvodnje, mora biti u skladu;
- proizvođačke formule te upute za obradu, pakiranje i testiranje;
- standardne operativne procedure: Upute za izvođenje određenih postupaka;
- protokole;
- tehničke dogovore;
- zapise;
- certifikate analiza;
- izvješća.

Nadalje, GMP se uglavnom pridržava smjernica izloženih u ISO 17025:2007 te daje smjernice za rokove čuvanja pojedinih dokumenata:

- Treba biti jasno definirano koji zapis je povezan sa svakom proizvodnom aktivnosti i gdje se taj zapis nalazi. Moraju biti uvedene sigurne lokacije da bi se osigurala vjerodostojnost zapisa tijekom čitavog roka čuvanja.
- Posebni zahtjevi odnose se na dokumentaciju o seriji te se oni moraju čuvati godinu dana nakon isteka serije na koju se odnose ili barem pet godina nakon što ovlaštena osoba certificira seriju, koji god rok je duži. Za eksperimentalne medicinske proizvode dokumentacija o seriji mora se čuvati najmanje pet godina nakon završetka ili formalnog prekida zadnjeg kliničkog ispitivanja u kojem je serija

---

<sup>15</sup> Pravilnik o dobroj proizvođačkoj praksi za lijekove. NN 121/2003 i 177/2004

<sup>16</sup> Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme. *Guide to good manufacturing practice for medical products*. 04.01.2016.

upotrijebljena. Ostali zahtjevi za čuvanjem mogu biti opisani u zakonodavstvu koje se tiče određenih tipova proizvoda. Za ostale tipove dokumentacije rokovi čuvanja ovise o tipu poslovne aktivnosti koju dokumentacija podržava. Kritična dokumentacija, uključujući izvorne podatke, koja podržava informacije u marketinškoj dozvoli mora se čuvati sve dok je dozvola na snazi. Može se smatrati prikladnim ukloniti određenu dokumentaciju ako su podaci zamijenjeni čitavim novim setom podataka. Opravdanje za ovaj postupak mora se dokumentirati i u obzir se mora uzeti potreba za čuvanjem dokumentacije o seriji.

GMP jasno definira svu dokumentaciju koja mora biti producirana i jasno dostupna osoblju u instituciji. Same smjernice GMP-a određuju da se sva dokumentacija proizvedena za vrijeme testiranja ili proizvodnje hrane i lijekova mora držati ažurnom i urednom da bi se osigurala očekivana kvaliteta hrane i lijekova, a sve se devijacije moraju zabilježiti i istražiti. Također, praćenjem smjernica iz GMP-a organizacija osigurava svoje poslovanje i proizvodnju u slučaju inspekcija.

## 4. Upravljanje gradivom

U farmaceutskoj se industriji proizvodi velika količina gradiva, što je jasno kada pogledamo normu ISO 17025:2007 i dobre proizvođačke prakse, dva već spomenuta dokumenta od izuzetne važnosti za farmaceutske tvrtke. Ipak, najveći dio gradiva čini dokumentacija vezana uz proizvodnju i registraciju lijeka. Dobro upravljanje gradivom u farmaceutskim tvrtkama, ali i tijelima koja su zadužena za odobravanje lijekova, shvaćeno je vrlo ozbiljno. U ovom poglavlju rada pružit će se kratak pregled načina predaje gradiva mjerodavnim tijelima. Također, pružit će se pregled gradiva koje mjerodavna tijela, konkretno Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode, čuvaju.

Farmaceutske tvrtke proizvode velike količine gradiva te se velika većina tog gradiva odnosi na gradivo koje osigurava kvalitetu poslovanja. To je gradivo koje se upotrebljava u svakodnevnom poslovanju tvrtke. Ovo gradivo sastoji se od gradiva koje određuje način poslovanja te uključuje i standardne operativne procedure (SOP). Distribucijom SOP-ova i njihovim čuvanjem farmaceutske tvrtke određuju jednolikost svog poslovanja te osiguravaju da se lijekovi i dokumentacija o lijekovima proizvode na kontroliran način.

Druga važna vrsta gradiva koja se proizvodi u farmaceutskim tvrtkama jest dokumentacija o lijeku. To je gradivo koje opisuje svaki korak proizvodnje lijeka, sastav lijeka, klinička i ne-klinička istraživanja provedena nad lijekom, kao i potencijalne nuspojave. Ovo gradivo farmaceutske tvrtke predaju tijelima koja su nadležna za lijekove te na temelju ove dokumentacije agencije donose odluke o odobravanju ili ne odobravanju novih lijekova.

Budući da dokumentacija o lijekovima može biti predana na nekoliko načina, u ovom dijelu rada obradit će se najvažniji formati u kojima regulatorne agencije prihvataju predaju dokumentacije za prijavu novih lijekova. Pružit će se i uvid u gradivo koje čuva Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode, kao i kratak osvrt na rokove čuvanja gradiva o lijekovima.

#### 4.1. NeeS

NeeS ili Non-eCTD electronic Submissions format je za predaju dokumentacije o lijeku regulatornoj agenciji. NeeS je namijenjen predaji dokumentacije o lijeku u elektroničkom obliku te se sastoji od pet modula.<sup>17</sup> Prvi je modul regionalni te ovisi o zakonskim obvezama u državi u kojoj se predaje prijava novog lijeka. Moduli 2-5 unificirani su i jednaki u svim državama. Modul 1 sastoji se od dokumentacije administrativnog sadržaja te se u njemu nalaze svi obrasci i dokumenti koji su obavezni za prijavu za odobrenje za stavljanje novog lijeka u promet. U njemu se nalaze informacije o lijeku za koji se radi prijava i navedene su sve jačine lijekova koji se žele staviti na tržište. Moduli 2-5 sastoje se od gradiva vezanog za sam lijek, a sadrže i sažetke zajedničkog tehničkog dokumenta (CTD) te gradivo o kvaliteti (Modul 3) i izvješća o ne-kliničkim (Modul 4) i kliničkim (Modul 5) istraživanjima lijeka.

Važno je napomenuti da se NeeS format predaje gradiva razlikuje od eCTD formata po tome što u NeeS gradivu nema XML datoteka za opis gradiva. U slučaju NeeS gradiva moguće je kretanje kroz dokumentaciju s pomoću elektroničke tablice sadržaja, oznaka i hipertekstualnih linkova. Farmaceutske tvrtke uz svaku prijavu moraju predati i tablice sadržaja za gradivo koje se predaje.

Svaka predaja dokumentacije o lijeku u NeeS formatu skup je zasebnih dokumenata i svaki dokument u prijavi mora biti posebno spremljen u pripadajuću mapu. Australijski TGA (Therapeutic Goods Administration) objavio je dokument da bi olakšao predaju gradiva u NeeS formatu te je iz njega jasno vidljivo da je nomenklatura mapa i samih dokumenata jasno hijerarhijski određena s ciljem lakšeg snalaženja i navigacije kroz gradivo. Svi dokumenti u NeeS gradivu moraju biti u PDF formatu, minimalno verzije PDF 1.4, te moraju biti čitljivi programom Adobe Acrobat Reader verzije 5 ili novijim.<sup>18</sup>

NeeS format predaje gradiva preteča je eCTD formata koji zahtijeva da gradivo bude opisano XML formatom te na taj način uvodi lakšu navigaciju kroz dokumentaciju koja je predana nadležnim institucijama.

---

<sup>17</sup> TGA. Guidance for industry on providing regulatory information in electronic format: Non-eCTD electronic submissions (NeeS) for human medicinal products. 18.02.2016. URL: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/pm-non-electronic-submission-dossiers.pdf>

<sup>18</sup> Ibid.

## 4.2. eCTD

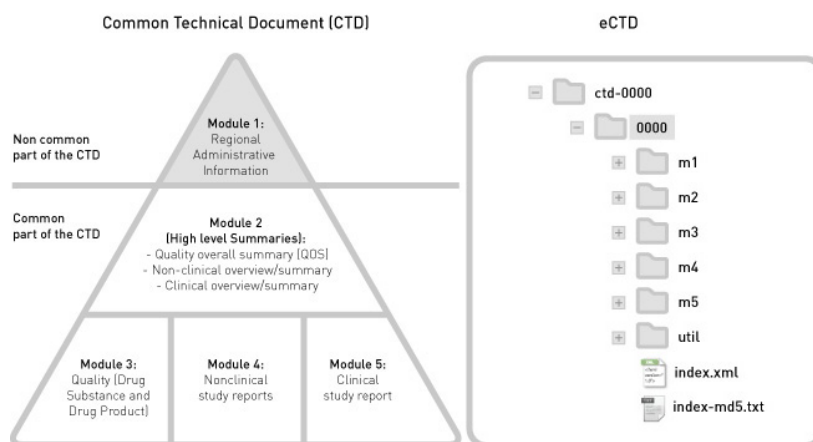
eCTD (Electronic Common Technical Document) je format za predaju gradiva nadležnim tijelima u farmaceutskoj industriji koji se sastoji od istih pet modula kao i već spomenuti NeeS format. Za razliku od NeeS gradiva, eCTD format zahtijeva da gradivo bude opisano dvjema XML datotekama koje moraju biti priložene uz svaku prijavu. Cilj XML opisa jest olakšati navigaciju kroz gradivo za razliku od elektroničkih tablica sadržaja i hipertekstualnih linkova, ali upotrebom eCTD formata olakšano je i praćenje promjena u samom gradivu. eCTD format u početku je razvijen kao način predaje gradiva uz standardni CTD koji se predaje nadležnim tijelima u papirnatom obliku. eCTD se uvodi u praksu da bi olakšao nastajanje, pregled i upravljanje gradivom za vrijeme njegova životnog ciklusa.<sup>19</sup>

Važno je napomenuti da je eCTD u početku farmaceutskim tvrtkama bio opcija za predaju gradiva agencijama, no EMA u svom centraliziranom postupku prihvaća samo prijave koje su predane u eCTD formatu, dok će FDA eCTD prijave za sve nove lijekove zahtijevati od 5. srpnja 2017. godine.

Struktura eCTD-a sastoji se od sljedećih pet modula:

1. Administrativne informacije i informacije o propisivanju
2. Sažeci zajedničkog tehničkog dokumenta
3. Kvaliteta
4. Izvješća o ne-kliničkim studijama
5. Izvješća o kliničkim studijama

Ovi moduli najbolje su opisani na slici 1.



Slika 1 - Struktura eCTD-a URL: <http://www.phact.ch/assets/images/Inhalts-Bilder/e-Submission.jpg>

<sup>19</sup> EMA. eSubmissions – eCTD. 19.02.2016. URL: <http://esubmission.ema.europa.eu/ectd/>

Struktura eCTD-a jednaka je strukturi CTD-a, uz bitan dodatak XML datoteka za opis gradiva. Korištenjem XML-a za opis gradiva nadležnim agencijama olakšava se pregled gradiva, ali se i osigurava lako praćenje promjena u slučaju promjena u dokumentu koje unesu farmaceutske tvrtke. Tako se uz svaku promjenu ili novu prijavu ne mora predavati potpuno nova dokumentacija, već farmaceutske tvrtke mogu ponovno predati samo module koji su bili izmijenjeni. Upotrebom programa za pregled eCTD-a agencije lako mogu pratiti koje su promjene napravljene u dokumentu prateći hijerarhijsku strukturu.

Upotrebom eCTD formata agencijama je olakšano pregledavanje i čuvanje dokumentacije o lijeku te se ubrzava postupak donošenja odluke o stavljanju lijeka u promet. Također, čuvanje gradiva o lijeku tijekom njegovog životnog ciklusa uvelike je olakšano zbog njegovog elektroničkog oblika i opisa u XML-u koji osigurava lakšu navigaciju kroz module eCTD-a.

### 4.3. Rokovi čuvanja

Agencija za lijekove i medicinske proizvode HDA svrstava u I. kategoriju javnih stvaratelja.<sup>20</sup> Kao stvaratelj arhivskog gradiva, Agencija za lijekove i medicinske proizvode mora se pridržavati općeg popisa gradiva s rokovima čuvanja. Pravilnik Agencije sadržava i posebni popis s rokovima čuvanja te je za ovaj rad najvažniji dio popisa koji se odnosi na lijekove.

RBR	Vrsta	Razina opisa	Oznaka	Nadređena gr	Naziv	Opis	Postupak čuvanja	Rok čuvanja
118	Grupa	Serijska	2.6.1.	2.6.	2.06.01. - Lijekovi			
119	Stavka	Podserijska	2.6.1.1.	2.6.1.	2.06.01.01. - Dopisi u vezi izmjena, dopuna, ukidanja rješenja o registraciji lijekova i medicinskih proizvoda	Dopisi u vezi izmjena, dopuna, ukidanja rješenja o registraciji lijekova i medicinskih proizvoda	Izlučiti	50
120	Grupa	Serijska	2.6.1.2.	2.6.1.	2.06.01.02. - Odobravanje ili uskraćivanje odobrenja za lijekove			
121	Stavka	Podserijska	2.6.1.2.1.	2.6.1.2.	2.06.01.02.01. - Odobravanje ili uskraćivanje odobrenja za lijekove - rješenja	Rješenje o registraciji i stavljanju lijeka u promet	Trajno čuvati	30
122	Stavka	Podserijska	2.6.1.2.2.	2.6.1.2.	2.06.01.02.02. - Odobravanje ili uskraćivanje odobrenja za lijekove - dokumentacija	Popratna dokumentacija rješenja o registraciji i stavljanju lijeka u promet	Izlučiti	50
123	Grupa	Serijska	2.6.1.3.	2.6.1.	2.06.01.03. - Obnove odobrenja i vezane izmjene za lijekove			
124	Stavka	Podserijska	2.6.1.3.1.	2.6.1.3.	2.06.01.03.01. - Obnove odobrenja i vezane izmjene za lijekove - rješenja	Obnove odobrenja i vezane izmjene za lijekove - rješenja	Trajno čuvati	30
125	Stavka	Podserijska	2.6.1.3.2.	2.6.1.3.	2.06.01.03.02. - Obnove odobrenja za lijekove - dokumentacija	Obnove odobrenja za lijekove - dokumentacija	Izlučiti	50
126	Grupa	Serijska	2.6.1.4.	2.6.1.	2.06.01.04. - Izmjene odobrenja za lijekove			
127	Stavka	Podserijska	2.6.1.4.1.	2.6.1.4.	2.06.01.04.01. - Izmjene odobrenja za lijekove - rješenja	Izmjene odobrenja za lijekove - rješenja	Trajno čuvati	30
128	Stavka	Podserijska	2.6.1.4.2.	2.6.1.4.	2.06.01.04.02. - Izmjene odobrenja za lijekove - dokumentacija	Izmjene odobrenja za lijekove - dokumentacija prije 2010.	Izlučiti	50
129	Stavka	Podserijska	2.6.1.5.	2.6.1.	2.06.01.05. - Ukidanje rješenja	Ukidanje rješenja	Trajno čuvati	30
130	Stavka	Podserijska	2.6.1.6.	2.6.1.	2.06.01.06. - Glavna dokumentacija o djelatnoj tvari	DMF, ASMF, PMF, VMF	Izlučiti	50

Pogledamo li rokove čuvanja i postupak čuvanja gradiva o lijekovima koje Agencija za lijekove i medicinske proizvode čuva, jasno se može zaključiti da se gradivo o lijekovima smatra izuzetno važnim te vrijednim čuvanja.

Odobrenja za lijekove koje Agencija izdaje čuvanju se trajno, dok se sva dokumentacija u vezi s postupkom odobravanja izlučuje nakon roka od 50 godina. Također, svaka izmjena odobrenja za lijekove trajno se čuva, kao što se trajno mora čuvati i ukidanje rješenja. S druge strane, glavna se dokumentacija o djelatnoj tvari izlučuje tek nakon roka od 50 godina.

<sup>20</sup> Kategorizacija stvaratelja arhivskog gradiva (Narodne novine, br. 42/07)

Važno je napomenuti da se gradivo iz serije 2.6.1.2. ne čuva u cijelosti u originalnom papirnatom obliku. Gradivo iz podserije 2.6.1.2.1. čuvat će se u svom izvornom papirnatom obliku te je to gradivo koje se odnosi na prijavu lijeka i rješenje agencije koje odobrava ili odbija stavljanje lijeka u promet. Ovo gradivo nije veliko u obujmu, bit će digitalizirano i čuvano i u elektroničkom obliku, ali će također biti trajno čuvano u izvornom obliku.

Gradivo iz podserije 2.6.1.2.2. cijelo je gradivo koje farmaceutske tvrtke predaju Agenciji da bi dobile odobrenje za stavljanje lijeka u promet. Ovo je gradivo veliko u obujmu te opisuje način nastanka lijeka, okruženje u kojem je lijek nastao, potencijalne nuspojave, sastav lijeka itd. Gradivo iz ove podserije po primitku u Agenciju će se digitalizirati i čuvat će se u elektroničkom obliku, dok će se njegov papirnat oblik izlučiti odmah. Elektronička dokumentacija čuvat će se 50 godina od nastanka te će nakon toga biti izlučena. Prednost je ovakvog čuvanja dokumentacije to što je ona računalno pretraživa nakon digitalizacije i OCR-a te zauzima mnogo manje prostora nego papirnata dokumentacija o lijeku.

Arhivskoj dokumentaciji koja se odnosi na kontrolu i inspekcije pridaje se velika važnost i smatra se da ona mora biti dostupna za buduće naraštaje. Postaje jasno da važnost čuvanja gradiva nije ključna samo za farmaceutske tvrtke, već se ovo gradivo smatra važnim na državnoj razini, a velik se naglasak stavlja i na sigurnost lijekova te medicinskih proizvoda.



## 5. Mjerodavna tijela za lijekove

U prethodnim poglavljima prikazani su pravilnici i smjernice kojih se farmaceutske tvrtke moraju pridržavati da bi se osigurala kvaliteta i sigurnost lijekova i medicinskih proizvoda koji će dobiti odobrenje za stavljanje u promet na tržištu. Međutim, osim redovnih internih revizija koje farmaceutske tvrtke moraju obavljati nad svojim poslovanjem, a samim time i nad dokumentacijom koju moraju proizvoditi i održavati da bi se pridržavale dobrih proizvođačkih i dokumentacijskih praksi, farmaceutske su tvrtke podložne i vanjskim inspekcijama koje obavljaju nadležne državne agencije zadužene za odobravanje stavljanja lijeka u promet na određenom tržištu.

Cilj ovog poglavlja bit će pružiti pregled ovlasti i dužnosti triju agencija za lijekove i medicinske proizvode. Prva je U.S. Food and Drug Administration (američka Agencija za hranu i lijekove) nadležna za inspekciju i odobravanje lijekova i prehrambenih proizvoda u Sjedinjenim Američkim Državama. Druga je agencija EMA (Europska agencija za lijekove), dok je treća Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode, nadležna agencija u Republici Hrvatskoj.

Ove tri agencije koje će biti prikazane u radu uzete su kao primjer tijela zaduženih za nadzor lijekova. Svaka država na svijetu ima agenciju koja je zadužena za nadzor nad farmaceutskom industrijom i odobravanje lijekova. Sve svjetske agencije imaju neke zajedničke funkcije, dok se u nekim funkcijama mogu razlikovati. Neke od zajedničkih funkcija mjerodavnih agencija su, primjerice, davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet, davanje ocjene kakvoće i sigurnosti lijeka, obavljanje farmaceutskog ispitivanja lijeka, davanje proizvodne dozvole farmaceutskim tvrtkama, vođenje očevidnika lijekova, davanje dozvole za uvoz i izvoz lijeka, praćenje nuspojava lijeka kada je već na tržištu itd. Djelatnost ovih agencija izravno utječe na sigurnost lijekova koji se nalaze na tržištu određene države ili, u slučaju EMA-e, tržištu svih zemalja članica Europske unije. Iz ovog je razloga izuzetno važno da agencije koje se bave nadzorom lijekova na tržištu dobro upravljaju dokumentacijom o lijeku te da izvršavaju redovite nadzore i farmakovigilancijske inspekcije koje će osigurati da lijekovi budu sigurni za ljudsku upotrebu.

## 5.1. FDA

FDA je federalna agencija u SAD-u odgovorna za zaštitu i promociju javnog zdravstva. Način na koji agencija postiže tu zaštitu jest kroz regulaciju i nadzor nad svim područjima za koja je ovlaštena, a to su, između ostalih, lijekovi na recept, lijekovi bez recepta i cjepiva.

Jedna od zadaća FDA-a je i odobravanje novih lijekova. Na službenim internetskim stranicama FDA navodi da su farmaceutske tvrtke dužne priložiti opširnu dokumentaciju o lijeku prije nego što FDA krene u postupak odobravanja. Važno je napomenuti da su prijave za nove lijekove u SAD-u u upotrebi od 1938. godine, a sam FDA navodi da je volumen dokumentacije potreban za odobravanje lijek nemjerljivo veći danas nego što je bio na početku primjene. FDA trenutno u svojim arhivima čuva više 20.000 prijava za izdavanje novog lijeka. Većina tih prijava i danas je povjerljiva zato što je velika većina lijekova patentirana te se podaci o njima ne mogu dijeliti s javnošću. Međutim, odabrani dijelovi novih prijava dostupni su javnosti u svrhu istraživanja i pružaju povijesni pregled razvoja dokumentacije o lijekovima.<sup>21</sup>

Također, jedna od zadaća FDA-a je i provođenje inspekcija u farmaceutskim tvrtkama kojima se osigurava da se farmaceutske tvrtke pridržavaju dobrih proizvođačkih praksi. Na svojim internetskim stranicama FDA iznosi činjenice o važnosti pridržavanja smjernica iz dobrih proizvođačkih praksi koje za SAD izdaje sama agencija. U slučaju da se redovitim inspekcijama utvrdi da se tvrtka ne pridržava smjernica, FDA će svaki lijek koji je izdala ta tvrtka smatrati „nečistim“.<sup>22</sup> Iako ignoriranje smjernica dobre proizvođačke prakse ne znači da lijek nije siguran za upotrebu, agencija će izdati priopćenje javnosti kojim će svi korisnici biti obaviješteni o praksi u određenoj farmaceutskoj tvrtki. Nadalje, agencija nema ovlasti lijek opozvati s tržišta, no navodi se da na zahtjev agencije tvrtke lijek u pravilu uklanjaju s tržišta. U rijetkim slučajevima kada se tvrtka ogluši na zahtjev za povlačenjem lijeka s tržišta agencija ima ovlasti zaustaviti distribuciju i zaplijeniti lijek ili medicinski proizvod.

Budući da agencija provodi inspekcije nad farmaceutskim tvrtkama, jasno je da farmaceutske tvrtke moraju pridati važnost dobrim dokumentacijskim praksama koje su dio dobrih proizvođačkih praksi da bi osigurale poslovanje u skladu sa zahtjevima agencije i

---

<sup>21</sup> FDA. *Researching FDA with unpublished sources*. 12.01.2016. URL: <http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/ResearchTools/ResearchingFDAwithUnpublishedSources/>

<sup>22</sup> FDA. *Facts About the Current Good Manufacturing Practices*. 12.01.2016. URL: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/Manufacturing/ucm169105.htm>

državnog zakonodavstva. Dobrim dokumentacijskim praksama te pravilnim vođenjem dokumentacije u proizvodnom procesu farmaceutske tvrtke mogu osigurati svoje poslovanje i biti sigurne da udovoljavaju svim zahtjevima agencije. Mogli bismo ići i toliko daleko te reći da dobrom dokumentacijskom praksom farmaceutske tvrtke osiguravaju svoj ugled.

Valja napomenuti da javnost kritizira FDA zbog strogih propisa kojima se proizvođači moraju prilagoditi. Tako je cijena dovođenja novog lijeka na tržište u SAD-u između 500 milijuna i dvije milijarde američkih dolara, od čega u prosjeku 29 % otpada na troškove kliničkih ispitivanja koje zahtjeva FDA.<sup>23</sup>

FDA primjenjuje vrlo detaljan pristup prihvatanja dokumentacije kada se radi o prijavi novog lijeka ili medicinskog proizvoda. Na internetskim stranicama FDA-a može se pronaći niz smjernica za predaju dokumentacije, a jedna od važnijih objava dotiče se obveze predavanja dokumentacije o istraživanju i lijekovima u eCTD formatu. eCTD ili elektronički zajednički tehnički dokument standardni je oblik za predaju elektroničke dokumentacije FDA-u. FDA će od 5. srpnja 2017. godine zahtijevati da se sva dokumentacija o lijeku predaje u eCTD formatu.

FDA je objavio dokument pod nazivom “Providing Regulatory Submissions in Electronic Format — Certain Human Pharmaceutical Product Applications and Related Submissions Using the eCTD Specifications”, u kojem se nalaze smjernice za predaju dokumentacije o lijeku. Analizom tog dokumenta jasno je vidljivo da je izuzetno važno dokumentaciju predati u točno određenom formatu (PDF), koji se opet mora pridržavati FDA-ovih smjernica za upotrebu PDF formata, te da sva dokumentacija predana u elektroničkom obliku mora biti označena XML jezikom.<sup>24</sup> Nadalje, u “The Comprehensive Table of Contents Headings and Hierarchy”, koji je vezan za FDA-ove smjernice za predaju dokumentacije u eCTD formatu, nalazi se iscrpan popis naslova i podnaslova koji moraju biti upotrijebljeni prilikom predaje dokumentacije.<sup>25</sup> Analizom ovih dvaju dokumenata jasno je vidljivo da se pažnja pridaje svakom detalju te tako mora biti predana i dokumentacija o pakiranju lijeka, a opaska FDA-a

---

<sup>23</sup> Adams C, Brantner V; Brantner. *Estimating the cost of new drug development: is it really 802 million dollars?* 12.01.2016 URL:<https://dx.doi.org/10.1377%2Fhlthaff.25.2.420>

<sup>24</sup> FDA. *Providing Regulatory Submissions in Electronic Format — Certain Human Pharmaceutical Product Applications and Related Submissions Using the eCTD Specifications*. 10.02.2016. URL:

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM333969.pdf>

<sup>25</sup> FDA. *The Comprehensive Table of Contents Headings and Hierarchy*. 10.02.2016. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM333969.pdf>

savjetuje tvrtkama da svaku prijavu detaljno pregledaju da se ne bi događale nepotrebne greške koje, iako se možda čine zanemarivima, mogu bitno utjecati na postupak odobravanja lijeka.

Dokumentaciju o lijeku u eCTD formatu farmaceutske tvrtke predaju kroz FDA-ov sustav pod nazivom *Electronic Submissions Gateway*. Ovaj sustav ne otvara i pregledava predanu dokumentaciju, već je samo preusmjerava prema zaduženom FDA-ovom centru. FDA navodi da je svu dokumentaciju veličine do 10 GB potrebno predavati koristeći se ovim sustavom, dok se dokumentacija veća od 10 GB predaje na fizičkom mediju. Nadalje, odlike ovog sustava su primitak podataka, slanje potvrde o primitku, preusmjeravanje, i obavijest nadležnog centra o prispjeloj dokumentaciji.

Upotrebom elektroničke predaje dokumentacije koja je označena XML-om FDA može osigurati uniformiranost i sigurnost te laku pretraživost svih dokumenata koje je predala farmaceutska tvrtka. Važna odlika elektroničke predaje dokumentacije – sigurnost – postiže se obvezom ispunjavanja i elektroničkog potpisa FDA-ovih formulara koja veže farmaceutske tvrtke. Također, na ovaj način FDA eliminira postupak digitalizacije koju bi sama agencija morala provoditi prilikom pohranjivanja i čuvanja dokumentacije o lijeku u svom vlasništvu.

## 5.2. EMA – Europska agencija za lijekove

Europska agencija za lijekove decentralizirana je agencija Europske unije čija je glavna odgovornost zaštita i unaprjeđenje javnog i životinjskog zdravlja kroz procjenu i nadzor lijekova za ljudsku i životinjsku upotrebu.

EMA je zadužena za znanstvenu procjenu prijava za odobrenje za stavljanje lijeka u promet u Europskoj uniji. Ono što je specifično za EMA-u jest činjenica da ona vodi centralizirani postupak odobravanja lijeka. Ako farmaceutska tvrtka preda centraliziranu prijavu EMA-i te dobije odobrenje za stavljanje lijeka u promet, lijek je odobren za upotrebu u svim zemljama Europske unije te zemljama EEA (Island, Lihtenštajn, Norveška).<sup>26</sup>

Ovaj centralizirani postupak obavezan je za:

---

<sup>26</sup>EMA. *What we do*. 09.02.2016. URL:  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/general/general\\_content\\_000091.jsp&mid=WC0b01ac0580028a42](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000091.jsp&mid=WC0b01ac0580028a42)

- Lijekove za ljudsku upotrebu za liječenje HIV-a, AIDS-a, karcinoma, dijabetesa, neurodegenerativnih bolesti, auto-imunih bolesti te viralnih bolesti;
- Veterinarske lijekove koji se upotrebljavaju kao pojačivači rasta ili prinosa;
- Lijekove koji su dobiveni biotehnološkim procesima;
- Tretmane napredne medicine kao što je genska terapija.<sup>27</sup>

Ostali lijekovi koji mogu ući u centralizirani postupak oni su koji sadrže izuzetna terapijska, znanstvena ili tehnička svojstva te lijekovi od čijeg bi odobravanja korist imalo ljudsko i životinjsko zdravlje.

Prijave za stavljanje lijeka u promet podnose se izravno EMA-i te ona u roku 210 dana donosi mišljenje koje podnosi Europskoj komisiji budući da je ona jedina nadležna za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet u cijeloj Europskoj uniji.

Nadalje, svaka zemlja članica Europske unije ima svoje postupke odobravanja za stavljanje lijeka u promet na svom teritoriju te se ti postupci odnose na lijekove koji ne mogu biti odobreni s pomoću centraliziranog postupka.

Također, EMA obavlja i djelatnost koordinacije sustava farmakovigilancije u Europskoj uniji, neprestano promatra sigurnost lijekova na tržištu Europske unije te može reagirati ako je to potrebno. EMA je također zadužena za razvoj i održavanje sustava EudraVigilance. EudraVigilance sustav je za prijavu u pohranu podataka upotrebljavan za unificiranu prijavu nuspojava lijekova u Europskoj uniji.

Nadalje, EMA je zadužena za koordinaciju inspekcija koje mogu zatražiti njihovi odbori te koje se tiču odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Te inspekcije mogu pokrivati dobre proizvođačke prakse (GMP), dobre kliničke prakse (GCP), dobre laboratorijske prakse (GLP) i farmakovigilanciju.

EMA djeluje kao i mnoštvo nacionalnih agencija za lijekove i iako se njezine ovlasti mogu činiti većima, to je zato što njihove preporuke mogu lijeku donijeti odobrenja na mnogo većem tržištu nego odobrenja nacionalnih agencije. Centralizirani postupak odobravanja lijeka od velike je koristi kako građanima Europske unije tako i farmaceutskim tvrtkama koje na taj način mogu biti prisutne na puno većem broju tržišta, a da prolaze kroz zaseban postupak odobravanja.

---

<sup>27</sup> EMA. *Central authorisation of medicines*. URL: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/general/general\\_content\\_000109.jsp&mid=WC0b01ac0580028a47](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000109.jsp&mid=WC0b01ac0580028a47)

### 5.3. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode

Agencija za lijekove i medicinske proizvode državna je pravna osoba s javnim ovlastima osnovana Zakonom o lijekovima u Republici Hrvatskoj.<sup>28</sup>

To je državna agencije čije zadaće prema Zakonu o lijekovima obuhvaćaju sljedeće:

- daje odobrenje za stavljanje u promet lijeka i homeopatskog proizvoda;
- vodi očevidnik homeopatskih proizvoda;
- daje stručnu ocjenu kakvoće, djelotvornosti i sigurnosti primjene lijeka i homeopatskog proizvoda;
- obavlja farmaceutsko ispitivanje lijeka i homeopatskog proizvoda;
- vodi evidenciju kliničkih ispitivanja provedenih u Republici Hrvatskoj, arhivira završna izvješća, analizira informacije o neželjenim djelovanjima ispitivanih lijekova;
- obavlja provjeru kakvoće lijeka i homeopatskog proizvoda i daje nalaz o obavljenoj provjeri kakvoće;
- izrađuje Hrvatsku farmakopeju;
- daje proizvodnu dozvolu proizvođačima lijeka i homeopatskog proizvoda;
- daje potvrdu o provođenju dobre proizvođačke prakse;
- daje dozvolu za promet na veliko lijeka i homeopatskog proizvoda;
- daje dozvolu za promet na malo specijaliziranim prodavaonicama za promet na malo lijekova;
- daje dozvolu za obavljanje uvoza i izvoza lijekova;
- daje suglasnost za uvoz i izvoz lijeka;
- prati nuspojave i neispravnosti lijekova;
- provodi hitan postupak povlačenja gotovog lijeka iz prometa;
- prati potrošnju lijekova i promiče racionalnu uporabu lijekova;
- predlaže ministru mjere nadzora nad potrošnjom lijekova;
- obavlja poslove gospodarenja otpadom (za vlastite potrebe);
- obavlja poslove informiranja i edukacije o lijekovima;
- daje stručne savjete iz područja svoje djelatnosti;
- predlaže usklađivanje propisa na području lijekova s propisima Europske unije i propisima i smjernicama međunarodnih institucija;
- ostvaruje međunarodnu suradnju na području lijekova;

---

<sup>28</sup> Zakon o lijekovima (Narodne novine, br. 76/13.)

- vodi očevidnik medicinskih proizvoda;
- daje stručnu ocjenu kakvoće ili sukladnosti i sigurnosti medicinskog proizvoda;
- obavlja laboratorijsko ispitivanje medicinskog proizvoda;
- obavlja nadzor nad kliničkim ispitivanjima medicinskog proizvoda, vodi evidenciju kliničkih ispitivanja medicinskih proizvoda provedenih u Republici Hrvatskoj, arhivira završna izvješća, analizira informacije o neželjenim djelovanjima ispitivanih medicinskih proizvoda;
- daje proizvodnu dozvolu proizvođačima medicinskog proizvoda;
- daje dozvolu za promet na veliko medicinskog proizvoda;
- daje dozvolu za promet na malo specijaliziranim prodavaonicama za promet na malo medicinskih proizvoda;
- daje dozvolu za obavljanje uvoza i izvoza medicinskih proizvoda;
- daje suglasnost za uvoz i izvoz medicinskog proizvoda;
- prati nuspojave i neispravnosti medicinskih proizvoda;
- obavlja poslove informiranja o medicinskim proizvodima;
- ostvaruje međunarodnu suradnju na području medicinskih proizvoda;
- obavlja i druge poslove na području lijekova i homeopatskih pripravaka.

Analizom zadaća Agencije za lijekove i medicinske proizvode može se zaključiti da je agencija zadužena za provođenje dobre proizvođačke prakse u hrvatskim farmaceutskim tvrtkama, a samim time zadužena je i za provođenje inspekcija kojima se utvrđuje pridržava li se proizvođač lijekova dobrih dokumentacijskih praksi sadržanih u dobrim proizvođačkim praksama. Nadalje, agencija je nadležna i za arhiviranje završnih izvješća o lijekovima te vođenje evidencije o lijekovima.

Kako je navedeno u prethodnim poglavljima ovog rada, očito je da je za dobivanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet HALMED-u potrebno dostaviti velike količine dokumentacije o lijeku. Sami dokumenti i njihova struktura detaljno su opisani u pravilnicima koji reguliraju industriju lijekova u Republici Hrvatskoj.

Kao važan projekt Agencije prikazat će se projekt digitalizacije dokumentacije HALMED-a koji je dovršen 2014. godine. U ovom će prikazu biti objašnjena struktura dokumentacije agencije, koji su njezini dijelovi digitalizirani i na koji se način vodila čitava digitalizacija i migracija u elektronički sustav pohrane.<sup>29</sup>

---

<sup>29</sup> Rajh, Arian; Šimundža-Perojević, Zrinka. Digitalizacija, prihvata i migracija gradiva u sustav upravljanja zapisima sa ciljevima ostvarivanja temeljnih funkcija HALMED-a i

Prema posebnom popisu gradiva HALMED-a, gradivo Agencije dijeli se na šest cjelina koje su, pak, podijeljene u serije i podserije. Cjeline gradiva su sljedeće: Organizacija i upravljanje; Lijekovi, homeopatski lijekovi, medicinski i homeopatski proizvodi; Ljudski resursi, rad i radni odnosi; Poslovni prostor i oprema; Financijsko poslovanje i računovodstvo; te Informacijski resursi i dokumentacija.

Projekt digitalizacije obuhvaćao je drugu cjelinu, arhivsko gradivo o lijekovima, tj. zapisima i dokumentima nakon završenog procesa. Projekt je započet u siječnju 2013. godine te je obuhvaćao pripremu gradiva za skeniranje, obradu slika, indeksiranje, konverziju slike u PDF/A format, izradu mikrofilmskih snimaka i kontrolu kvalitete. Projekt je za HALMED obavljala FINA (Financijska agencija).

Nakon obavljene pripreme gradiva za skeniranje i samog skeniranja gradiva gradivo se iz TIFF slike moralo konvertirati u PDF/A format. Nakon konverzije odlučeno je da će gradivo biti podijeljeno u dvije cjeline – predmet i dosje. Predmet predstavlja gradivo agencije, dok dosje predstavlja gradivo podnositelja zahtjeva. Nakon što je gradivo podijeljeno u predmete i dosjee, bilo ga je potrebno indeksirati oznakom CTD ili STD da bi bilo lako pretraživo. Budući da nije bilo moguće vezati cjelokupno gradivo uz STD ili CTD jer u trenutku nastanka ovi regulatorni zahtjevi nisu bili na snazi, gradivo koje datira prije 2008. godine nije indeksirano prema CTD ili STD načinu označavanja.

Nakon provedenog indeksiranja i podjele na predmete i dosjee gradivo je moguće pretraživati prema sadržajnoj oznaci ili prema punom tekstu, što uvelike olakšava posao djelatnicima HALMED-a.

Nakon provedene digitalizacije, u sklopu IPA projekta, gradivo je preneseno u novo razvijeni DAIS – digitalni arhivski informacijski sustav razvijen na Filenet platformi. Nakon provedene migracije djelatnicima HALMED-a na raspolaganju su upravljanje elektroničkim dokumentima, arhiviranje elektroničkih tehničkih jedinica te upravljanje procesima i definiranje tijeka rada s dokumentima.

Pogledamo li opseg ovog projekta digitalizacije, jasno je da Agencija izuzetno cijeni upravljanje dokumentacijom i da je uloženo mnogo vremena i sredstava u svrhu poboljšanja sustava čuvanja i pregledavanja dokumentacije u Agenciji.



## 6. Poslovi u dokumentaciji u farmaceutskoj industriji

Analizom tržišta poslova može se utvrditi koliku važnost farmaceutske tvrtke pridaju vođenju dokumentacije u svojem poslovanju. Smatra se da će tvrtka zaposliti što stručniju i kvalificiraniju osobu za posao koji smatra važnijim.

Analiza tržišta poslova za ovaj rad provedena je internetskom pretragom na portalima za oglašavanje i pronalazak poslova u Hrvatskoj, SAD-u i Velikoj Britaniji.

Dobiveni rezultati pokazali su da su u trenutku pretrage samo dva posla u farmaceutskoj industriji, a koja nisu izravno vezana za prodaju i proizvodnju, bila dostupna na hrvatskom tržištu rada. Poražavajuća je činjenica da je samo jedno radno mjesto dostupno u Republici Hrvatskoj, dok je mjesto rada za drugi posao Beograd. Radno mjesto koje je bilo dostupno u Hrvatskoj bilo je za stručnog suradnika za registraciju lijekova, medicinskih proizvoda, dodataka prehrani,<sup>30</sup> dok je radno mjesto dostupno u Srbiji bilo za samostalnog suradnika za registraciju (u farmaciji).<sup>31</sup> Analizom opisa posla i uvjeta možemo zaključiti da se traže osobe s poznavanjem zakona i pravilnika koje će svojim iskustvom pomoći u pripremi dokumentacije potrebne za odobravanje lijeka.

Analizom tržišta poslova u farmaceutskoj industriji u Sjedinjenim Američkim Državama na internetskom portalu Indeed.com pronađeno je više tisuća radnih mjesta koja su otvorena i čekaju da ih popune dokumentacijski stručnjaci. Neka od dostupnih radnih mjesta su: specijalist za kontrolu dokumenata, istražitelj kvalitete, koordinator za nadzor dokumenata i specijalist za osiguranje kvalitete nadzora dokumenata i zapisa.<sup>32</sup>

Pretragom poslova koji bi bili vezani uz upravljanje dokumentacijom u farmaceutskim tvrtkama na internetskoj stranici glassdoor.com dolazimo do detaljnijih opisa poslova koji se nude u farmaceutskoj industriji.<sup>33</sup> Tako možemo vidjeti da tvrtka CutisPharma traži specijalista

---

<sup>30</sup> MojPosao: *Stručni suradnik za registraciju lijekova, medicinskih proizvoda, dodataka prehrani*. 14.1.2016. URL: <http://www.moj-posao.net/Posao/280316/Strucni-suradnik-za-registraciju-lijekova-medicinskih-proizvoda-dodataka-prehrani-mz/>

<sup>31</sup> Poslovi.infostud. *Samostalni suradnika za registraciju (u farmaciji)*. 16.01.2016. URL: <https://poslovi.infostud.com/posao/Samostalni-saradnik-za-registraciju-u-farmaciji/Esensa/134624>

<sup>32</sup> Indeed.com. 16.01.2016. URL: <http://www.indeed.com/q-Pharmaceutical-Document-Review-jobs.html>

<sup>33</sup> Glassdor.com. *Documentation specialist jobs in USA*. 10.02.2016. URL: <https://www.glassdoor.com/Job/jobs.htm?suggestCount=0&suggestChosen=false&clickSource=searchBtn&typedKeyword=documentation+specialist+pharmaceutical&sc.keyword=documentation+specialist+pharmaceutical&locT=&locId=>

za kontrolu dokumenata od kojeg se očekuje da izrađuje i izmjenjuje standardne operative procedure u toj tvrtki. Od osobe koja se prijavljuje za to otvoreno radno mjesto također se očekuje da formatira, prati i izdaje sve dokumente koji su u vezi s trenutnom dobrom praksom, ali i da sudjeluje u sustavu osiguranja kvalitete u tvrtki. Također, od idealnog se kandidata očekuje da ima 2 – 5 godina iskustva u radu s trenutnom dobrom praksom i u osiguranju kvalitete dokumentacije.

Nadalje, isto se radno mjesto nudi u jednoj konzultantskoj tvrtki u farmaceutskoj industriji, ali ovog se puta traži 10 – 15 godina iskustva u kontroli dokumentacije.

Tvrtka PrimaPharma Inc. iz San Diego traži stručnjaka za kontrolu dokumentacije u osiguranju kvalitete čiji je popis zaduženja opširan te tako uključuje održavanje sustava kvalitete u kontroli dokumentacije, uključujući i master popis. Važan dio posla ove osobe bit će i sudjelovanje u koordinaciji svih aktivnosti povezanih s inspekcijom FDA-a, ali i s izdavanjem svih dokumenata u vezi sa standardnim operativnim procedurama.

Pretragom oglasa za posao na stranici glassdoor.com u Velikoj Britaniji dolazimo do tri posla u farmaceutskoj industriji koja se odnose na upravljanje dokumentacijom u farmaceutskim tvrtkama.<sup>34</sup> Sva tri radna mjesta zahtijevaju poznavanje dobrih proizvođačkih praksi te se svugdje očekuje sudjelovanje u predaji dokumentacije za odobravanje za stavljanje lijeka u promet. Također, na sva se tri radna mjesta očekuje stvaranje i održavanje standardnih operativnih procedura u tvrtki.

Pretraživanjem portala emedcareers.com specijaliziranog za poslove u farmaceutskoj industriji pronađena su 333 otvorena radna mjesta za posao u regulaciji.<sup>35</sup> U opisu ovog posla navodi se da bi osoba zaposlena na tom mjestu trebala brinuti o sukladnosti poslovanja i dokumentacije tvrtke sa trenutnim zakonima. Također, dostupno je i 186 mjesta za poslove u vezi s globalnom regulacijom. Opis radnog mjesta jednak je poslovima u regulaciji, s dodatkom da osobe koje se prijavljuju za ova radna mjesta moraju biti upoznate s globalnim regulativama koje se odnose na lijekove i prijavu lijekova za stavljanje u promet. Nadalje, zanimljiva su radna mjesta za stručnjaka za predaju regulatorne dokumentacije, gdje farmaceutske tvrtke

---

<sup>34</sup> Glassdoor.com. *Documentation specialist jobs in UK*. 11.02.2016. URL:

<https://www.glassdoor.com/Job/jobs.htm?suggestCount=0&suggestChosen=false&clickSource=searchBtn&typedKeyword=documentation+specialist+pharmaceutical&sc.keyword=documentation+specialist+pharmaceutical&locT=N&locId=2>

<sup>35</sup> emedcareers.com. Regulatory affairs. 20.02.2016. URL: [http://www.emedcareers.com/cgi-bin/advsearch?search\\_type=quick&fp\\_skill\\_include=regulatory+affairs&location\\_include=&location\\_within=20](http://www.emedcareers.com/cgi-bin/advsearch?search_type=quick&fp_skill_include=regulatory+affairs&location_include=&location_within=20)

traže kandidate koji će se baviti izričito osiguranjem predaje dokumentacije nadležnim tijelima i biti odgovorni za proces prijave novog lijeka.

Analizom tržišta poslova koji zahtijevaju upravljanje dokumentacijom u farmaceutskoj industriji dolazimo do zaključka da farmaceutske tvrtke pridaju veliku važnost upravljanju dokumentacijom i da će na pozicije čija je zadaća upravljanje dokumentacijom najčešće uzimati stručnjake s višegodišnjim iskustvom. Razlog za to mogao bi biti taj da na upravljanje dokumentacijom otpada velik dio posla prilikom prijave novog lijeka i da tvrtke žele osigurati da se njihovim dokumentima kvalitetno upravlja te da to neće biti zapreka prilikom predaje dokumentacije nadležnim agencijama. Također, regulatorne agencije detaljno pregledavaju svaki dokument i svaki podatak koji im se predaje jer ne-praćenje dobrih proizvođačkih i dokumentacijskih praksi može dovesti do dužeg i skupljeg procesa odobravanja lijeka ili medicinskog proizvoda.

Nadalje, možemo vidjeti da se najviše poslova nudi u SAD-u, dok se znatno manje poslova nudi u Velikoj Britaniji i Republici Hrvatskoj. Ako uzmemo u obzir da FDA slovi za jednu od najstrožih regulatornih agencija, postaje jasno da se najviše kvalitetnog kadra traži baš u Sjedinjenim Američkim Državama. Naravno, u obzir treba uzeti i broj stanovnika ovih zemalja, ali i veličinu tržišta, a tržište lijekova opet je daleko najveće upravo u SAD-u.

## 7. Zaključak

Kako je farmaceutska industrija jedna od najunosnijih grana poslovanja na svijetu, a ujedno i jedna od grana znanosti koja najviše utječe na zdravlje svjetskog stanovništva, jasno je da mora biti ispravno regulirana. U svrhu regulacije farmaceutskih tvrtki države donose brojne zakone i pravilnike kojih se svaka tvrtka koja želi staviti lijek na tržište mora pridržavati. Budući da je cilj ovog rada bio pružiti pregled u nadzor upravljanja dokumentacijom u farmaceutskim tvrtkama, poseban je naglasak stavljen na taj dio poslovanja farmaceutskih tvrtki.

Prikazom zakona i pravilnika koji su na snazi u Republici Hrvatskoj, možemo zaključiti da je farmaceutska industrija izuzetno dobro regulirana i da svaka tvrtka koja se bavi proizvodnjom lijekova mora biti dobro upoznata sa svim zakonima. Svaki od zakona i pravilnika zahtjeva proizvodnju i čuvanje određene dokumentacije, a da bi se farmaceutske tvrtke zaštitile, njihova dokumentacija mora biti ureda i sigurno čuvana.

Kao centralni dokumenti za upravljanje dokumentacijom u farmaceutskim tvrtkama navode se ISO 17025:2007 i dobra proizvođačka praksa. Međutim, osim tih dvaju dokumenata u industriji se upotrebljava još nekoliko dobrih praksi kao što su dobra praksa za upravljanje kliničkim podacima (GCDMP), dobra klinička praksa (GCP), dobra laboratorijska praksa (GLP) te dobra farmakovigilancijska praksa.

ISO 17025:2007 međunarodna je norma koja se odnosi na poslovanje ispitnih i umjernih laboratorija. Ovom normom obuhvaćeno je čitavo poslovanje institucije koja tu normu primjenjuje. Sama norma sastoji se od sedam poglavlja, od kojih su dva najvažnija za upravljanje laboratorijem. Tako su ovom normom definirani zahtjevi koje institucija mora ispuniti kako uskladila svoje poslovne procese sa zahtjevima norme. Također, norma određuje i način prihvaćanja ugovora, ali i kvalitetu rada koju je potrebno isporučiti klijentima. Nadalje, smjernicama ove norme određeni su preventivni i korektivni postupci za upravljanje poslovanjem.

Drugi dio norme odnosi se na tehničke zahtjeve za ispitne i umjerne laboratorije. U ovom dijelu norma nudi smjernice koje se odnose na glavnu djelatnost laboratorija, a to su testiranje i kalibracija. Dostupne smjernice dotiču se svakog dijela primarne djelatnosti te se lako može zaključiti da se cilja na uniformiranost kvalitete rada u laboratorijima.

Dijelovi norme ISO 17025:2007 koji su bili najvažniji za ovaj rad oni su koji nude smjernice za upravljanje dokumentima i upravljanje zapisima.

Smjernice koje se odnose na upravljanje dokumentima stavljaju naglasak na stalnu promjenjivost dokumenata te se usredotočuju na važnost držanja dokumenata ažurnima te ispravno distribuiranim među zaposlenicima laboratorija. Također, ove smjernice jasno ističu kako i tko može mijenjati dokumente, kao i kako se ta promjena mora označiti.

Smjernice koje se odnose na upravljanje zapisima prema normi ISO 17025:2007 razlikuju dva tipa zapisa: zapise o kvaliteti, koji uključuju zapise koji se odnose na poslovanje institucije, i tehničke zapise, koji sadrže izvorna zapažanja, izvedene podatke, dovoljno podataka kako bi se uspostavio revizijski trag, zapise o kalibraciji, zapise o zaposlenicima te kopiju svakog testnog izvješća i oni su zapravo akumulacija svih zapisa koji su nastali testiranje i kalibracijom. Važno je napomenuti da ISO 17025:2007 ne određuje medij na kojem se zapisi moraju čuvati. Međutim, određuje da svi zapisi moraju biti lako čitljivi te čuvani na sigurnom mjestu. Također, greške koje su se možda događale tijekom testiranja i kalibracije ne smiju biti prikrivane nego moraju biti jasno označene i zamijenjene s ispravnim podacima.

U daljnjem dijelu rada prikazani su priručnici dobre prakse važni za farmaceutsku industriju. Kao najvažnija dobra praksa navedena je dobra proizvođačka praksa u sklopu koje se nalazi i dobra dokumentacijska praksa. Dobra proizvođačka praksa jedan je od centralnih dokumenata koje svaka farmaceutska tvrtka mora posavjetovati prilikom izrade svog sustava za upravljanje dokumentacijom. Dobra dokumentacijska praksa nudi jasne smjernice o obaveznoj dokumentaciji koja se mora voditi u tvrtki koja se bavi istraživanjem i proizvodnjom lijekova. Također, važno je reći da ni dobra proizvođačka praksa ni dobra dokumentacijska praksa nisu obaveza farmaceutskih tvrtki, ali će regulatorna tijela ispitivati pridržavanje ovih praksi prilikom prijave za stavljanje lijeka na tržište. Same smjernice GMP-a određuju da se sva dokumentacija proizvedena za vrijeme testiranja ili proizvodnje hrane i lijekova mora držati ažurnom i urednom da bi se osigurala očekivana kvaliteta hrane i lijekova, a sve se devijacije moraju zabilježiti i istražiti. Također, praćenjem smjernica iz GMP-a organizacija osigurava svoje poslovanje i proizvodnju u slučaju inspekcija.

Nadalje, u radu je analizirano gradivo koje regulatorna tijela za lijekove prikupljaju i čuvaju te su navedeni i prikazani formati za predaju gradiva agencijama. Iz analize NeeS i eCTD modela vidljivo je da je dokumentaciji i njenom upravljanju u agencijama posvećena velika pozornost. Gradivo se u današnje vrijeme predaje u elektroničkom obliku i, gdje je moguće, u istom se obliku čuva, što omogućava lako pretraživanje i praćenje promjena u gradivu. Također, analizom rokova čuvanja Agencije za lijekove i medicinske proizvode može se utvrditi da se dokumentaciji o lijekovima pridaje velika važnost te da se ona u većini slučajeva mora trajno čuvati.

U sklopu rada prikazane su i tri državne agencije koje su nadležne za provođenje farmakovigilancije i davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Tako je iz tog prikaza vidljivo da gotove sve agencije imaju isti djelokrug djelatnosti, osim američke FDA, koja uz lijekove nadzire još i prehrambene proizvode. Iz prikaza je moguće zaključiti i da sve agencije imaju velike ovlasti, ali i da je količina dokumentacije koju one prikupljaju velika u slučaju svakog novog lijeka. Tako je američka FDA razvila sustav za elektroničku predaju zajedničkog tehničkog dokumenta koji će postati obavezan za sve nove prijave u srpnju 2017. godine. Sama FDA nudi znatnu količinu smjernica za farmaceutske tvrtke koje će predavati dokumentaciju u elektroničkom obliku. Također, iz FDA-ovih smjernica očito je koliko je dokumentacija važna u farmaceutskim tvrtkama te na svojim internetskim stranicama navode da je potrebno obratiti posebnu pozornost prilikom predavanja dokumentacije za odobrenje lijeka jer čak i male pogreške, poput jedne pogrešne znamenke u broju prijave, mogu znatno produžiti proces odobravanja lijeka.

U radu je također pružen pregled projekta digitalizacije gradiva HALMED-a. Iz opsega i procesa koji su bili poduzeti za vrijeme ovog projekta vidljivo je da se farmaceutska industrija okreće digitalizaciji gradiva i proizvodnji gradiva u digitalnom obliku, što olakšava posao praćenja i predaje gradiva regulatornim tijelima te poboljšava sustav kontrole dokumentacije u industriji. Također važan za rad je HALMED-ov projekt migracije gradiva sa optičkih medija.<sup>36</sup> Ovim projektom, CD-i koje je HALMED čuvao označili su se barkodom te su se podaci sa njih migrirali u HALEMD-ovu arhivsku aplikaciju povezanu sa DAIS-om nakon čega su automatski konvertirani u PDF/A format. Opseg ovog projekta obuhvaćao je oko 9500 tisuća CD-a koji su migrirani do sredine 2015. godine. Važno je napomenuti kako HALMED ovakvu migraciju sada radi čim prihvate dokumentaciju na optičkim medijima te ovaj projekt možemo smatrati pokazateljem važnosti koju Agencija pridaje dugoročnom očuvanju dokumentacije.

Europska agencija za lijekove razlikuje se od FDA-e i HALMED-a zbog činjenice da u centraliziranom postupku može odobriti stavljanje lijeka u promet u svim zemljama članicama Europske unije, dok HALMED i FDA mogu odobriti lijek samo na svojem tržištu.

Na kraju, analiza tržišta poslova u upravljanju dokumentacijom u farmaceutskoj industriji pokazuje da farmaceutske tvrtke posvećuju puno pažnje kadru koji je zadužen za upravljanje

---

<sup>36</sup> Rajh, Arian. A project management approach to long-term preservation of optical media tasks. *INFuture 2015: e-Institutions – Openness, Accessibility, and Preservation*. 1. 2015. 51-63

dokumentacijom i kontrolom kvalitete poslovanja jer će im to, ipak, olakšati da budu usklađeni sa zakonskim obvezama. Kvalitetno upravljanje dokumentacijom unaprijedit će poslovanje svake farmaceutske tvrtke, ali i osigurati je u slučaju inspekcija regulatornih agencija.

**Sažetak:**

Ovaj diplomski rad pruža pregled u upravljanje dokumentacijom u farmaceutskim tvrtkama. Autor rad započinje kratkim uvodom u dokumente i propise koji se tiču farmaceutske industrije te zatim pruža analizu ISO norme 17025:2007 te dobrih proizvođačkih praksi. Autor se pritom usredotočuje na smjernice koje se tiču upravljanja dokumenta i zapisima. U radu su detaljno opisane i raspravljene potrebe i propisi o čuvanju dokumentacije. Nakon što su uvedeni pojmovi upravljanja dokumentacijom, autor se osvrće na agencije koje su zadužene za inspekciju farmaceutskih tvrtki te opisuje i analizira njihovu ulogu u upravljanju dokumentacijom u farmaceutskim tvrtkama. Autor posebnu pažnju pridaje rokovima čuvanja arhivskog i registraturnog gradiva koje su proizvele farmaceutske tvrtke. Kao prikaz važnosti upravljanja dokumentacijom pruža se kratka analiza tržišta rada za dokumentacijske stručnjake u farmaceutskoj industriji.

**Ključne riječi:** ISO 17025:2007, dobre proizvođačke prakse, FDA, HALMED, nadzor, dokumenti, zapis, regulacija, upravljanje, zakon, pravilnik, poslovi,

**Summary:**

This master's thesis provides an overview of documentation management in pharmaceutical companies. The author begins the paper with a short introduction into the documents and regulations that are aimed at the pharmaceutical industry, after which he provides an analysis of the ISO standard 17025:2007 and the Good Manufacturing Practices. While analyzing the two documents, the author focuses primarily on the chapters concerned with documentation and records management. The paper explains and discusses the needs and regulations for records keeping. After the author introduces the terms of documentation management, he writes about the agencies in charge of auditing pharmaceutical companies and their role in documentation management is described and analyzed. The author gives special attention to the retention period of archival documentation that was produced by pharmaceutical companies. As a display of importance of documentation management, the author provides a brief analysis of the job market for documentation specialist in the pharmaceutical industry.

**Keywords:** ISO 17025:2007, GMP, FDA, HALMED, supervision, documentation, record, regulation, management, law, regulations, jobs



## LITERATURA

- Adams C, Brantner V; Brantner. *Estimating the cost of new drug development: is it really 802 million dollars?* 12.01.2016  
URL:<https://dx.doi.org/10.1377%2Fhlthaff.25.2.420>
- EMA. *Central authorisation of medicines*. URL:  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/general/general\\_content\\_000109.jsp&mid=WC0b01ac0580028a47](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000109.jsp&mid=WC0b01ac0580028a47)
- EMA. eSubmissions – eCTD. 19.02.2016. URL:  
<http://esubmission.ema.europa.eu/ectd/>
- EMA. *Good pharmacovigilance practice*. 08.02.2026 URL:  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000345.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp)
- EMA. *What we do*. 09.02.2016. URL:  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/general/general\\_content\\_000091.jsp&mid=WC0b01ac0580028a42](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000091.jsp&mid=WC0b01ac0580028a42)
- emedcareers.com. Regulatory affairs. 20.02.2016. URL: [emedcareers.com](http://www.emedcareers.com).  
Regulatory affairs. 20.02.2016. URL: [http://www.emedcareers.com/cgi-bin/advsearch?search\\_type=quick&fp\\_skill\\_include=regulatory+affairs&location\\_include=&location\\_within=20](http://www.emedcareers.com/cgi-bin/advsearch?search_type=quick&fp_skill_include=regulatory+affairs&location_include=&location_within=20)
- FDA. *Providing Regulatory Submissions in Electronic Format — Certain Human Pharmaceutical Product Applications and Related Submissions Using the eCTD Specifications*. 10.02.2016.  
URL:<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM333969.pdf>
- FDA. *The Comprehensive Table of Contents Headings and Hierarchy*. 10.02.2016.  
URL:<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM333969.pdf>
- Genera.hr. *Farmakovigilancija*. 14.01.2016. URL:  
<http://www.genera.hr/hr/1/farmakovigilancija/#.Vq4QZMc--Vk>
- Glassdoor.com. *Documentation specialist jobs in UK*. 11.02.2016. URL:  
<https://www.glassdoor.com/Job/jobs.htm?suggestCount=0&suggestChosen=false&clickSource=searchBtn&typedKeyword=documentation+specialist+pharmaceutical&sc.keyword=documentation+specialist+pharmaceutical&locT=N&locId=2>

- Glassdoor.com. *Documentation specialist jobs in USA*. 10.02.2016. URL:  
<https://www.glassdoor.com/Job/jobs.htm?suggestCount=0&suggestChosen=false&clickSource=searchBtn&typedKeyword=documentation+specialist+pharmaceutical&sc.keyword=documentation+specialist+pharmaceutical&locT=&locId=>
- Hrvatski zavod za javno zdravstvo. *Pravilnik o zaštiti arhivskog i registraturnog gradiva*. 13.01.2016. URL: [http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/pravilnik\\_o\\_arhiviranju.pdf](http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/pravilnik_o_arhiviranju.pdf)
- Indeed.com. 16.01.2016. URL: <http://www.indeed.com/q-Pharmaceutical-Document-Review-jobs.html>
- ISO 17025:2007 - General requirements for the competence of testing and calibration laboratories
- Kategorizacija stvaratelja arhivskog gradiva (Narodne novine, br. 42/07)
- MojPosao: *Stručni suradnik za registraciju lijekova, medicinskih proizvoda, dodataka prehrani*. 14.1.2016. URL: <http://www.moj-posao.net/Posao/280316/Strucni-suradnik-za-registraciju-lijekova-medicinskih-proizvoda-dodataka-prehrani-mz/>
- OECD. *Good Laboratory Practice (GLP)*. 08.02.2106. URL:  
<http://www.oecd.org/env/ehs/testing/goodlaboratorypracticeglp.htm>
- Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme. *Guide to good manufacturing practice for medical products*. 04.01.2016.
- Pharmaceutical Press. *Rules and Guidance for Pharmaceutical Manufacturers and Distributors - Edition: 2007* 16.01.2016. URL: <http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/37170.pdf>
- Poslovi.infostud. *Samostalni suradnika za registraciju (u farmaciji)*. 16.01.2016. URL: <https://poslovi.infostud.com/posao/Samostalni-saradnik-za-registraciju-u-farmaciji/Esensa/134624>
- Pravilnik o bitnim zahtjevima, razvrstavanju, upisu proizvođača u očevidnik proizvođača, upisu medicinskih proizvoda u očevidnik medicinskih proizvoda te ocjenjivanju sukladnosti medicinskih proizvoda (Narodne novine, br. 84/13.)
- Pravilnik o davanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet (Narodne novine, br. 83/13.)
- Pravilnik o dobroj proizvođačkoj praksi za lijekove. NN 121/2003 i 177/2004
- Pravilnik o farmakovigilanciji (Narodne novine, br. 83/13.)
- Rajh, Arian; Šimundža-Perojević, Zrinka. Digitalizacija, prihvati i migracija gradiva u sustav upravljanja zapisima sa ciljevima ostvarivanja temeljnih funkcija HALMED-a

i očuvanja gradiva. *Radovi 48. savjetovanje hrvatskih arhivista Zaštita arhivskog gradiva u nastajanju 21.-23. listopada 2015. Topusko*

- Rajh, Arian. A project management approach to long-term preservation of optical media tasks. *INFuture 2015: e-Institutions – Openness, Accessibility, and Preservation*. 1. 2015. 51-63
- Svijet kvalitete. HRN EN ISO/IEC 17025:2007. 12.01.2016. URL: <http://www.svijet-kvalitete.com/index.php/norme-za-akreditaciju/iso-iec-17025>
- TGA. Guidance for industry on providing regulatory information in electronic format: Non-eCTD electronic submissions (NeeS) for human medicinal products. 18.02.2016. URL: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/pm-non-electronic-submission-dossiers.pdf>
- Verma K. *Base of a Research: Good Clinical Practice in Clinical Trials*. J Clinical Trials 3: 128. 08.02.2016 URL: [doi:10.4172/2167-0870.1000128](https://doi.org/10.4172/2167-0870.1000128)
- Zakon o arhivskom gradivu i arhivima (Narodne novine, br. 105/97)
- Zakon o lijekovima (Narodne novine, br. 76/13.)